Münster 1937 No log Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster/Westf.

Der Einfluß von Glukose auf die Strophantinwirkung.

(O_2-Verbrauch überlebender Gewebe).

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

vorgelegt von

Willy Niehues
Zahnarzt
aus Münster/Westf.

1936

Buchdruckerei Beyer & Hausknecht K.-G., Bielefeld

Dekan: Prof. Dr. K. W. Jötten.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.).

MEINEN LIEBEN ELTERN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547203_0094

Jedes Arzneimittel verändert den normalen Ablauf der Stoffwechselvorgänge im Organismus. Sind die Wirkungen von zwei Stoffen bekannt, so läßt sich bei gleichzeitiger Einwirkung der beiden Verbindungen niemals die Kombinationswirkung vorhersehen. Es können sich die Einzelwirkungen addieren, meist aber entsteht eine Gesamtwirkung, die durchaus nicht der Summe der Einzelwirkungen entspricht. Es zeigt sich z. B. oft die überraschende Erscheinung, daß zwei Stoffe, jeder für sich, die intermediären Stoffwechselvorgänge hemmen, bei kombiniertem Zusatz dagegen steigern und umgekehrt. Dazu kommen die Abweichungen je nach der angewandten Konzentration des einzelnen Mittels und damit auch der Kombination zweier Mittel. Auf keinen Fall gilt für die Stoffwechselvorgänge das einfache Schema, daß zwei entgegengesetzte Wirkungen sich aufheben. So muß jede einzelne Kombinationswirkung für sich untersucht werden. In der folgenden Arbeit soll der Einfluß von Glukose auf die Strophantinwirkung (O_2-Verbrauch überlebender Gewebe) untersucht werden. Eine Reihe von Arbeiten aus dem hiesigen Pharmakologischen Institut haben Untersuchungen der Stoffwechselwirkung von Strophantin und Glukose zum Gegenstand gehabt. Frühauf[1]) untersuchte den Einfluß von Strophantin auf den Sauerstoffverbrauch von Warmblütermuskulatur und er kam zu dem Ergebnis, daß am normalen Herz-, bzw. Skelettmuskel von Kaninchen die Oxydationsvorgänge gehemmt wurden, sowohl in hohen als auch in niedrigen Konzentrationen. Auch über die Wirkung von Glukose auf die Sauerstoffzehrung wurden schon Untersuchungen angestellt. Hier ist vor allem die Arbeit von Flechtner[2]) zu erwähnen. Nach seinen Versuchen wurden alle geprüften oxydativen Leistungen der Zelle, die Atmung von Skelettmuskulatur, Herzmuskulatur u. Hirngewebe mit ansteigenden Glukosekonzentrationen gehemmt. Das Maximum der Hemmung lag nicht einheitlich bei derselben Glukosekonzentration. Im allgemeinen setzte ein Glukosegehalt von 0,3% die Atmungsgröße des Gewebes bis zu 50% herab. Bei höheren Konzentrationen ließ die Hemmung nach und ging häufig in eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches über. Über das Verhalten des Glukoseabbaues und der Einwirkung von Strophantin unterrichten uns die Versuche, die von Haarmann gemeinsam mit Többen[3]) und Leppelmann[4]) angestellt worden sind. Danach steigert Strophantin in niedrigen Konzentrationen die Milchsäurebildung und hemmt sie bei Anwendung hoher

[1]) Frühauf: Inaugural-Dissertation, Münster 1932.
[2]) Flechtner: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.
[3]) Többen: ebenda 1933.
[4]) Leppelmann: ebenda 1934.

„toxischer" Gaben. Als „therapeutisch" bezeichnen wir nach Haarmann die Gaben, die die Milchsäurebildung aus Glukose im Herzmuskel steigern, als „toxisch" diejenige, welche die Glukoseabnahme im Herzmuskel hemmt. In der folgenden Arbeit soll nun, wie schon oben erwähnt, die Einwirkung von Glukose auf die Strophantinwirkung (O_2-Verbrauch überlebender Gewebe) untersucht werden. Der Sauerstoffverbrauch des Gewebes wurde mit der von Warburg angegebenen Apparatur bestimmt. Alle Versuche wurden bei einer Thermostatentemperatur von 30° C. ausgeführt. Auf alle Einzelheiten der Versuchstechnik braucht hier nicht eingegangen zu werden, da sie in früheren Arbeiten angegeben sind. Zur Untersuchung kamen der Sauerstoffverbrauch von Skelett-, und Herzmuskel, Hirn- und Lebergewebe. Um die Organe der Versuchsreihe möglichst lange frisch zu erhalten, wurden sie auf Eis im Kühlschrank aufbewahrt, weil die Zimmertemperatur die Fermenttätigkeit schnell erlischt. Als Suspensionsflüssigkeit diente Phosphatpufferlösung PH=7,36, m/40. In der ersten Versuchsreihe haben wir immer Strophantin allein einwirken lassen, während die folgenden Versuche Glukosekonzentrationen von 0,1—0,5 als Zusatz erhielten.

Tabelle 1. Versuche mit Herzmuskulatur.

Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist, werden durch Strophantin allein die Oxydationsvorgänge im Herzmuskel angeregt und zwar am stärksten durch die Konzentration $1 . 10^{-7}$ (12%). Dagegen zeigt Glukose

Tabelle 1. Herzmuskel (Rind).

ccm O_2.

Strophantinkonzentration	ohne Zusatz	Glukosekonzentration				
		0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Nullversuch	423	411	393	393	376	385
Kontrollvers. (Glukose)	—	379	379	382	378	380
Stroph. $1 . 10^{-10}$	423	386	393	370	384	381
Stroph. $1 . 10^{-9}$	450	404	408	420	391	394
Stroph. $1 . 10^{-8}$	450	401	380	430	428	426
Stroph. $1 . 10^{-7}$	470	423	428	476	408	458
Stroph. $1 . 10^{-6}$	447	355	405	458	401	353
O_2 : % vom Kontrollversuch						
Nullversuch	100	100	100	100	100	100
Kontrollvers. (Glukose)	—	92	96	97	101	101
Stroph. $1 . 10^{-10}$	100	94	100	94	103	100
Stroph. $1 . 10^{-9}$	106	98	104	107	104	104
Stroph. $1 . 10^{-8}$	106	98	97	109	114	112
Stroph. $1 . 10^{-7}$	112	103	109	122	109	121
Stroph. $1 . 10^{-6}$	106	87	103	117	107	93

keinerlei Förderung des Sauerstoffverbrauches. Wir haben sogar eine leichte Hemmung bei der Konzentration von 0,1—0,3. Auch bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Mittel zeigt sich in den niedrigen Konzentrationen keinerlei Veränderung. Wir sehen nur, daß die Wirkung des Strophantins durch die Glukosekonzentrationen zurückgedrängt ist. Läßt man hohe Glukosekonzentrationen mit ansteigenden Strophantinkonzentrationen zusammenwirken, so ergibt sich ein anderes Bild. Während bei niedrigen Strophantinkonzentrationen die Atmungssteigerung durch Glukose leicht zurückgedrängt war, finden wir bei den höheren Strophantinkonzentrationen zusammen mit höheren Glukosekonzentrationen eine wesentliche Förderung der Oxydationsvorgänge. Wir finden bei der Strophantinkonzentration $1 . 10^{-7}$ und Glukose 0,3 eine maximale Steigerung der Sauerstoffzehrung von 22%. Die Glukoseverdünnung 0,3 weist eine Hemmung von 3% auf, Strophantin $1 . 10^{-7}$ eine Förderung des Sauerstoffverbrauches von 12%. Bei Kombination der beiden Mittel stellen wir eine Steigerung von 22% gegenüber dem Nullversuch fest, während sich bei additiver Wirkung eine Steigerung von 9% hätte ergeben müssen. Jedoch beobachtet man, daß bei der höchsten Konzentration, die von uns angewandt wurde, die Steigerung des Sauerstoffverbrauches abnimmt und sogar bei Glukose 0,1 gehemmt wird. Die Versuche am Herzmuskel lassen erkennen, daß eine bedeutende Förderung der Atmung durch die Kombination von Glukose und Strophantin nicht auftritt. Lediglich in den höheren Glukosekonzentrationen wird die Sauerstoffzehrung angeregt.

Tabelle 2. Versuche am Skelettmuskel.

Der Einfluß von Strophantin und Glukose auf die Sauerstoffzehrung von überlebendem Skelettmuskel ergibt ein anderes Wirkungsbild wie beim Herzmuskel. Die Versuchsergebnisse sind aus der Tabelle 2 zu ersehen. Strophantin allein fördert in ansteigender Konzentration die Sauerstoffaufnahme mit einem Maximum bei $1 . 10^{-7}$ (17%). Anders als beim Herzmuskel verhält sich die Glukose gegenüber dem Skelettmuskel. Es tritt hier eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches auf, die umso stärker ist, je höher die Glukosekonzentration ist. Bei Glukose 0,5 sehen wir eine Steigerung von 15%. Kombinieren wir wieder die beiden Mittel, so findet man beim Skelettmuskel keine Hemmung der Oxydationsvorgänge, sondern die Wirkung der einzelnen Mittel entspricht in den meisten Fällen einer einfachen Addition der Einzelwirkungen. In einigen Fällen ist der Sauerstoffverbrauch etwas höher, in anderen Fällen etwas niedriger. Eine Ausnahme macht nur die niedrigste von uns angewandte Konzentration, $1 . 10^{-10}$, bei der sich noch in allen Fällen eine leichte Hemmung zeigt. Der Gluckoseeinfluß ist durch das Strophantin vollkommen aufgehoben. Es bleibt nur die Strophantinwirkung bestehen. In den übrigen Konzentrationen findet sich eine Steigerung, die nicht mit ansteigender Glukosekonzentration zunimmt, sondern ihr Maximum bei 0,3% Glukose erreicht.

Die stärkste O_2-Aufnahme beobachten wir bei der Strophantinkonzentration $1 . 10^{-7}$ bei einem Glukosegehalt von 0,3—0,5%; (36, 27 und 31%).

Tabelle 2. Skelettmuskel (Rind).
ccm O_2.

Strophantin-konzentration	ohne Zusatz	Glukosekonzentration				
		0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Nullversuch	304	301	375	355	347	381
Kontrollvers. (Glukose)	—	314	400	388	384	439
Stroph. $1 . 10^{-10}$	303	300	366	342	286	387
Stroph. $1 . 10^{-9}$	315	317	398	354	379	426
Stroph. $1 . 10^{-8}$	336	326	446	462	406	449
Stroph. $1 . 10^{-7}$	335	348	438	484	439	499
Stroph. $1 . 10^{-6}$	325	326	456	399	427	461
O_2 : % vom Kontrollversuch						
Nullversuch	100	100	100	100	100	100
Kontrollvers. (Glukose)	—	104	107	110	111	115
Stroph. $1 . 10^{-10}$	99	100	97	96	82	102
Stroph. $1 . 10^{-9}$	103	105	106	100	109	112
Stroph. $1 . 10^{-8}$	111	108	119	130	117	118
Stroph. $1 . 10^{-7}$	117	116	117	136	127	131
Stroph. $1 . 10^{-6}$	107	108	122	112	123	121

Tabelle 3. Versuche mit Lebergewebe.

In der Leber treten die Kohlenhydrate bei der Sauerstoffatmung ganz in den Hintergrund. Glykogen wird wohl zu Glukose abgebaut, die Glukose aber erweist sich der Oxydation als wenig zulänglich. Bei der Leberatmung verbrennen in erster Linie Nichtkohlenhydrate, Phosphatide, Aminosäuren und dergleichen. Da die Oxydationssysteme der Leber von denen der anderen Organe stark abweichen, so darf auch eine unterschiedliche Giftempfindlichkeit der Leberatmung erwartet werden. Die Versuche der Tabelle 3 zeigen, daß Strophantin allein auf die Atmung in erheblichen Maße einwirkt, und zwar stark fördernd. Die Oxydation steigt umso mehr an, je stärker wir die Strophantinkonzentration nehmen. Wir sehen eine maximale Steigerung von nicht weniger als 50% bei der Konzentration $1 . 10^{-6}$. Bei den verschiedenen Glukosekonzentrationen zeigt sich dagegen ein anderes Bild. In keinem Falle können wir von einer Förderung des Sauerstoffverbrauches sprechen. In einigen Versuchen, besonders bei den niedrigen Konzentrationen tritt sogar eine bedeutende Hemmung auf, bei Glukose 0,2% um 22%. Auffällig sind jedoch die Werte, wenn wir beide Mittel gemeinsam anwenden. Wie man sieht, tritt wohl eine Förderung der Atmung, vor allem bei den stärkeren von uns angewandten Konzentrationen, z. B. bei der Konzentration Strophan-

Tabelle 3. Leber (Rind).

ccm O_2.

Strophantin-konzentration	ohne Zusatz	Glukosekonzentration				
		0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Nullversuch	126	142	146	137	148	138
Kontrollvers. (Glukose)	—	134	114	138	146	143
Stroph. 1 . 10^{-10}	133	138	145	146	141	142
Stroph. 1 . 10^{-9}	135	142	152	139	149	139
Stroph. 1 . 10^{-8}	148	153	162	153	139	175
Stroph. 1 . 10^{-7}	164	172	175	178	166	176
Stroph. 1 . 10^{-6}	189	148	151	140	159	148
O_2 : % vom Kontrollversuch						
Nullversuch	100	100	100	100	100	100
Kontrollvers. (Glukose)	—	94	78	101	99	104
Stroph. 1 . 10^{-10}	106	99	99	107	95	103
Stroph. 1 . 10^{-9}	107	100	104	101	101	101
Stroph. 1 . 10^{-8}	118	108	111	112	94	127
Stroph. 1 . 10^{-7}	130	121	113	130	112	128
Stroph. 1 . 10^{-6}	150	104	103	102	108	107

tin 1 . 10^{-7} und Glukose 0,3%, auf, aber sie ist längst nicht so stark wie der Einfluß des Strophantins allein. Durch den Zusatz der Glukose ist der Einfluß des Strophantins auf die Oxydationsvorgänge in bedeutendem Umfange in den Hintergrund getreten. Es ergibt sich also, daß bei gleichzeitiger Anwendung von Strophantin und Glukose die Strophantinwirkung zurückgedrängt wird. Die Gesamtwirkung entspricht dabei annähernd der additiven Wirkung. Eine Ausnahme bildet vor allem die Strophantinkonzentration 1 . 10^{-6}. Hier hat Glukose den Strophantineinfluß fast vollkommen aufgehoben.

Tabelle 4. Versuche am Hirngewebe.

In der letzten Versuchsreihe wurden die oxydativen Vorgänge im Hirngewebe auf ihre Beeinflußbarkeit durch verschiedene Strophantin- und Glukosekonzentrationen untersucht. Der Glukoseabbau durch Hirngewebe muß besonders betrachtet werden, weil sich dieses Organ ebenso wie Lunge und Retina hinsichtlich der Glukoseverwertung grundsätzlich von den anderen Geweben unterscheidet. Der Abbau von Glukose führt nicht über Phosphorsäureester, das Phosphat ist für den Abbau bedeutungslos. Der Phosphatstoffwechsel hat hier also keine Berührung mit dem Zuckerstoffwechsel wie die Untersuchungen von Kraut und Bumm[5]) ergeben haben. In allen durchgeführten Versuchen läßt sich erkennen, daß eine erhebliche Steigerung sowohl durch Glukose als auch durch

[5]) Hoppe-Seylers-Z. 177, 125, 1928; 184, 196, 1929.

Strophantin nicht infrage kommt. Eine Ausnahme machen die beiden stärksten Strophantinkonzentrationen $1 . 10^{-7}$ und $1 . 10^{-}$, bei denen wir eine Förderung der Sauerstoffzehrung um rund 20% finden. Der Einfluß aller Glukosekonzentrationen wirkt auf die Oxydationsvorgänge des Hirngewebes eher hemmend als fördernd. Wir finden hier ein ähnliches Bild wie bei den Versuchen am Herzmuskel des Rindes. Kombiniert man die beiden Mittel miteinander, so zeigt sich hinsichtlich der Sauerstoffzehrung ein nicht ganz einheitliches Bild. In den niedrigen Glukosekonzentrationen und ebenso Strophantinkonzentrationen reagiert das Hirngewebe kaum, auch bei den höheren Glukosekonzentrationen nicht. Nimmt man jedoch auch stärkere Strophantinkonzentrationen, so erkennt man gegenüber dem

Tabelle 4. Hirngewebe (Rind).

ccm O_2.

Strophantin-konzentration	Zusatz ohne	Glukosekonzentration				
		0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Nullversuch	337	353	350	359	344	338
Kontrollvers. (Glukose)	—	355	325	364	350	335
Stroph. $1 . 10^{-10}$	358	319	345	361	367	354
Stroph. $1 . 10^{-9}$	335	344	358	361	395	337
Stroph. $1 . 10^{-8}$	366	368	378	390	418	342
Stroph. $1 . 10^{-7}$	413	396	394	428	369	367
Stroph. $1 . 10^{-6}$	398	307	407	401	341	394
O_2 : % vom Kontrollversuch						
Nullversuch	100	100	100	100	100	100
Kontrollvers. (Glukose)	—	101	93	101	102	99
Stroph. $1 . 10^{-10}$	106	90	99	101	107	105
Stroph. $1 . 10^{-9}$	99	97	102	101	115	100
Stroph. $1 . 10^{-8}$	109	104	107	109	122	101
Stroph. $1 . 10^{-7}$	123	112	112	120	107	109
Stroph. $1 . 10^{-6}$	118	87	115	112	99	117

Kontrollversuch eine Förderung der Atmungsvorgänge, die aber nicht überall in der gleichen Stärke auftritt. Die Konzentrationen Strophantin $1 . 10^{-7}$ ergeben eine Steigerung von 20%, während die nächst höhere Glukosekonzentration nur eine Förderung von 7% anzeigt. In einzelnen Fällen liegen die Werte noch unter denen des Kontrollversuches (Strophantin $1 . 10^{-6}$, Glukose 0,1 und Glukose 0,4%). Mithin kann man also sagen, daß bei gemeinsamer Anwendung der beiden Mittel im Durchschnitt wohl eine Atmungssteigerung vorhanden ist, die aber geringer ist als durch Strophantin allein. Eine Ausnahme bilden die Kombinationen von 0,4% Glukose und Strophantin 10^{-9} und 10^{-}. Der O_2-Verbrauch ist hier stark erhöht, während beide Stoffe für sich wirkungslos sind.

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß von Glukose auf die Strophantinwirkung (O_2-Verbrauch überlebender Gewebe) untersucht. Bei der gleichzeitigen Einwirkung von Strophantin und Glukose ergeben sich beim Skelettmuskel in allen Fällen Sauerstoffwerte, die eine additive Wirkung der Gifte erkennen lassen. Der Sauerstoffverbrauch beim Herzmuskel wird durch Strophantin allein angeregt, während sich beim Zusammenwirken keine wesentliche Förderung des O_2-Verbrauches zeigt mit Ausnahme der höheren Konzentrationen. Eine Addition der Einzelwirkung tritt nicht auf. Im Lebergewebe entspricht die Gesamtwirkung der beiden Stoffe annähernd der additiven Wirkung. Eine Ausnahme bildet allein die Strophantinkonzentration $1 . 10^{-6}$. Hier hat Glukose den Strophantineinfluß fast vollkommen aufgehoben. Auch bei Hirngewebe ist eine Förderung des O_2-Verbrauches vorhanden, die aber bei gemeinsamer Anwendung der beiden Mittel geringer ist als bei Strophantin allein.

Lebenslauf.

Ich, Wilhelm Niehues, Sohn des Bahnunternehmers Heinr. Niehues, wurde am 4. Juli 1906 zu Münster geboren. Ich besuchte zunächst die Volksschule. Nach Absolvierung derselben kam ich auf das Gymnasium, wo ich mein Abitur bestand. Nach längerer Pause, hervorgerufen durch eine schwere Krankheit, setzte ich auf der Hochschule zu Münster mein Studium als Zahnmediziner fort. Nach 3 Semestern bestand ich mein Physikum, nach weiteren 4 Semestern am 28. Mai 1936 mein Staatsexamen.

Wilh. Niehues.